

Pemeriksaan Laboratorium Penyakit Hemolisis pada Neonatus Akibat Inkompatibilitas Rhesus

Danny Ernest Jonas Luhulima
Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Univeristas Kristen
Indonesia, Jakarta

Abstrak

Penyakit Hemolisis pada Neonatus atau *Hemolytic disease of the newborn* (HDN) terjadi ketika eritrosit janin yang memiliki antigen dan tidak dimiliki ibu melewati plasenta masuk ke dalam sirkulasi ibu. Eritrosit ini akan merangsang pembentukan antibodi ibu yang kemudian akan kembali ke sirkulasi janin sehingga mengakibatkan kerusakan eritrosit janin. HDN digolongkan dalam tiga golongan yaitu kelainan ABO, antibodi yang bukan anti-D seperti Anti-c, anti-K dan Rhesus D atau kombinasi seperti pada *anti-D* dengan *anti-C* atau *anti-E*. Gejala klinis HDN dapat bervariasi mulai dari *jaundice* dan anemia hingga terjadinya *hydrops fetalis* (disertai asites, pleural dan efusi perikardial). Pada tinjauan pustaka ini di bahas mengenai HDN akibat kelainan Rhesus anti-D.

Kata kunci: Neonatus, Hemolitik, Rhesus.

Abstract

Hemolytic disease of the newborn (HDN) occurs when fetal red blood cells (RBCs), which possess an antigen that the mother lacks, cross the placenta into the maternal circulation, where they stimulate antibody production. The antibodies return to the fetal circulation and result in RBC destruction. Three classifications of HDN are: ABO, other causes like unexpected immune antibodies like anti-c or anti-K and Rhesus-anti D alone or may be accompanied by other Rh antibodies, examples *anti-D* with *anti-C* or *anti-E*. Clinical presentation of HDN varies from mild jaundice and anemia to hydrops fetalis (with ascites, pleural and pericardial effusions). This article discusses hemolytic due to incompatibility Rhesus anti-D.

Keywords: Neonatus, Hemolytic, Rhesus.

Pendahuluan

Penyakit Hemolisis pada Neonatus atau *Hemolytic disease of the newborn and fetus* (HDN) adalah proses hemolisis yang terjadi pada neonatus.^{1,2}

HDN yang disebabkan inkompabilitas Rhesus adalah proses hemolisis yang terjadi pada neonatus akibat inkompabilitas Rhesus.

Tahun 2005 di Inggris, didapatkan 10 % kasus HDN dari 65.000 bayi dengan Rh positif³. Kasus HDN ABO sering ditemukan di Asia. Pada tahun 2000, prevalensi ikterus neonatorum di RS Dr Soetomo Surabaya sebesar 30% kelahiran.⁴

Patogenesis

HDN diklasifikasikan dalam 3 kategori: (a) *D hemolytic Disease*, disebabkan *anti-D*, atau kombinasi *anti-D* dengan *anti-C* atau *anti-E*, (b) HDN disebabkan inkompabilitas ABO, (c) Hemolitik disebabkan antigen lain.

HDN Akibat Inkompatibilitas Rhesus

HDN tipe ini terjadi pada ayah Rh⁺ dengan ibu Rh⁻, dan janin Rh⁺. HDN terjadi akibat masuknya antigen janin yang tidak dimiliki ibu sehingga ibu membentuk antibodi (IgG) terhadap antigen tersebut. Melanie, dalam artikel *Hemolytic Disease of The Newborn and Fetus* menjelaskan patogenesis HDN sebagai berikut: proses yang terjadi biasanya didahului oleh *Fetomaternal Hemorrhage* (FMH) yaitu terjadinya perdarahan kecil di uterus sehingga darah janin masuk ke sirkulasi ibu.¹ Keadaan ini

menyebabkan pembentukan antibodi ibu terhadap antigen janin yang diwariskan dari ayah (sensitisasi *Rhesus*). Pada kehamilan berikutnya, antibodi IgG dari ibu yang terjadi akan menembus plasenta. Antibodi IgG ini akan menyerang sel darah merah janin yang memiliki *Rhesus*⁺ sehingga terjadi hemolisis pada sel darah merah janin.^{1,6-9}

Pada HDN akibat antibodi ABO, biasanya baru terbentuk setelah bayi berumur lebih dari 3 bulan, dan antibodi yang ada sebelum fase ini berasal dari ibu (IgG).

Tabel 1 Karakteristik HDN yang disebabkan oleh ABO atau *Rhesus*.

Karakteristik	ABO	Rhesus
Kehamilan Pertama	Ya	Jarang
Dapat diprediksi dengan titer	Tidak	Ya
Antibodi IgG	Ya (anti-A,B)	Ya (anti-D, dll)
Bilirubin saat lahir	Normal	Meningkat
Anemia saat lahir	Tidak	Ya
Fototerapi	Respon baik	Respon baik
Transfusi tukar	Jarang	Sering
Transfusi intrauterine	Tidak	Kadang
Sferositosis	Ya	Jarang

Melanie¹

Anti A,B dari golongan O merupakan gabungan IgG dan IgM atau IgG, IgM dan IgA. Berdasarkan IgG maka frekuensi Anti A,B lebih sering melewati plasenta dibandingkan anti-A atau anti-B. Antibodi IgG anti-A,B sering ditemukan pada golongan darah O dibandingkan golongan darah A atau B¹. Karena itu HDN terjadi pada ibu bergolongan O yang melahirkan bayi bergolongan A atau B, karena IgG anti A,B bereaksi dengan sel eritrosit janin dan menyebabkan hemolisis, namun biasanya tidak berat.^{1,2,10} Kenaikan bilirubin terjadi pada 12–24 jam setelah kelahiran.

Berbeda dengan inkompabilitas Rh, pada ABO tidak dipengaruhi riwayat kehamilan sebelumnya.

Patofisiologis Hemolisis, Anemia dan Eritropoiesis

Hemolisis terjadi ketika IgG ibu menyerang antigen spesifik eritrosit janin. Antibodi ini akan membungkus eritrosit sehingga terjadi lisis. Proses penghancuran eritrosit bergantung jumlah titer antibodi yang terbentuk dan jumlah antigen eritrosit janin. Anemia yang terjadi akan merangsang sumsum tulang untuk meningkatkan produksi eritrosit.^{1,6,9}

Ketika produksi eritrosit terlampaui maka sistem *erythropoiesis* di luar sumsum tulang (hati, limpa) akan memproduksi eritrosit sehingga terjadi hepatosplenomegali. Keadaan akan meningkatkan tekanan darah di sistem portal dan akan merusak hati sehingga terjadi hipoproteinemia, edema, asites, efusi pleura dan gangguan keluaran jantung (*cardiac output*) janin dan *intra uterine fetal death*.^{1,6-10}

Bilirubin indirek akan melewati plasenta kemudian dikonyugasi oleh hati ibu, namun kadar bilirubin janin tetap meningkat, tetapi tidak tinggi. Setelah lahir proses konyugasi bilirubin oleh ibu terhenti. Hati bayi tidak sanggup mengkonjugasi bilirubin yang terbentuk sehingga bilirubin meningkat tajam dan bersifat toksik terhadap tubuh (*kern icterus*) yang mengakibatkan *cerebral palsy*, gangguan pendengaran, penglihatan, dan mental retardasi. *Kern icterus* biasanya muncul 2-5 hari sesudah lahir.^{1,6-11}

Pemeriksaan Klinis dan Laboratorium

Pada kasus HDN, sangat penting kita memeriksa Rhesus kedua orang tua penderita. Jika ayah Rhesus positif dan ibu Rhesus negatif, maka ada beberapa hal yang dapat membantu diagnosis seperti riwayat kelahiran sebelumnya, ikterus dalam 24 jam pasca persalinan, kadar Hemoglobin bayi < 15 g/dL, bilirubin > 5 mg/dL, hepatosplenomegali dan kelainan pada pemeriksaan darah tepi^{1,10,12}.

Pada ibu, pemeriksaan yang diperlukan: (a) golongan darah ABO dan Rhesus, (b) identifikasi antibodi, (c) *Rossette test* dan *Kleihauer-Betke test*.

Pada bayi pemeriksaan pada tali pusat, meliputi: (a) golongan darah ABO, Rhesus, (b) direk antiglobulin tes (DAT), (c) *Amniocyte test*, (d) uji deteksi antibodi, (e) *antibody specificity*, (f) titer antibodi.

Uji Deteksi Antibodi

Tujuan pemeriksaan ini adalah untuk mendeteksi jenis antibodi yang terkandung dalam plasma. Prinsipnya mendeteksi antibodi dengan cara menguji serum pasien yang belum diketahui dengan reagen eritrosit yang telah diketahui antigennya, atau sebaliknya, jika hasil tes ini masih negatif, sebaiknya diulang pada 20 – 24 minggu kehamilan.^{1,12}

Antibody Specificity

Jika uji deteksi antibodi reaktif, maka dilanjutkan penentuan jenis antibodi tersebut. Cara pengerjaan dapat dilakukan dengan panel antibodi, dimana pada panel antibodi ini kita akan mengetahui jenis antibodi yang terkandung pada plasma.^{1,12}

Titer Antibodi

Uji ini ditujukan untuk mengetahui seberapa banyak antibodi yang terdapat dalam serum penderita. Pada uji ini, serum penderita diencerkan secara serial dan diuji dengan eritrosit yang telah diketahui antigennya. Reaksi pada pengenceran tertinggi dicatat. Uji ini dilakukan pada kehamilan 18-20 minggu.¹

Amniocyte Test

Pada kehamilan yang sudah dicurigai akan mengalami HDN maka kita dapat mendeteksi kadar bilirubin yang masuk ke cairan amnion dan diukur berdasarkan panjang gelombang yang dihasilkan. Pada densitas optikal lebih dari 0,34 merupakan kegawatan janin.⁹

Tes Rossete dan Kleihauer-Betke

Uji ini berguna untuk mendeteksi adanya FMH atau tidak. Tes Rossete menggambarkan sel D positif didalam suspensi D negatif. Suspensi D negatif diinkubasi dengan reagen anti-D. Kedalam suspensi ditambahkan sel D positif sehingga terjadi aglutinasi.⁹

Tes Kleihauer-Betke dilakukan jika bayi memiliki golongan *weak D* (D^u). Prinsipnya eritrosit janin banyak mengandung HbF yang kurang peka terhadap asam dibandingkan eritrosit ibu (banyak mengandung HbA). Cara kerja: Buat hapusan darah maternal, teteskan *citric acid*. Eritrosit ibu akan mengalami eluasi dan menjadi pucat, sedangkan eritrosit janin tidak karena tahan terhadap asam dan pada pewarnaan *erythrosin* berwarna *pink*. Hitung persentasi eritrosit janin.⁹

Direct Coombs Test

Ditujukan untuk menetapkan ada tidaknya suatu antibodi yang telah melapisi eritrosit secara *in vivo*.^{1,5,11}

Penanganan HDN

Penatalaksanaan pada kasus HDN meliputi: (a) transfusi tukar, (b) transfusi intrauterin, (c) fototerapi^{1,11,15,16}.

A. Transfusi Tukar

Ditujukan untuk menghilangkan antibodi eritrosit bayi, antibodi ibu, mengurangi bilirubin bayi dan mengatasi anemia. Darah yang ditransfusikan harus Rh D negatif.^{7,15,16}

B. Transfusi intra uterin.

Transfusi melalui proses cordocentesis (pungsi tali pusat) dan diulang tiap 2-4 minggu sampai usia janin 34–36 minggu dengan darah donor golongan “O” Rh negatif¹⁶.

C. Foto terapi

Lampu *blue violet* menurunkan kadar bilirubin, tetapi tidak sebagai terapi tunggal^{10,16}.

Pencegahan

Alloimunisasi Rh yaitu imunisasi pasif pada ibu. Prinsipnya mencegah terjadinya imunitas akibat rangsangan antigen eritrosit janin. Imunisasi yang sering digunakan adalah *Rhesus immune globulin* (RhIg). Mekanismenya yaitu “menangkap” eritrosit janin disirkulasi ibu, melapisi eritrosit janin sehingga dapat dihancurkan oleh limpa serta mampu memproduksi *blocking antibody* (mencegah pembentukan antibodi terhadap Ag Rh).^{1,13-16}

Pustaka

1. Melanie SK, Hemolytic disease of the newborn and fetus; Chapter 20; in Harmening DM (eds); Modern blood banking and transfusion practices; Fourth edition; Bangkok Thailand; Book promotion and service Co. LTD; 1994; 421–433.
2. Irawan; Transfusi darah pada HDN dan AIHA: masalah yang perlu diperhatikan; Lembaga transfusi darah PMI; Jakarta; Diunduh dari <http://www.kalbe.co.id>, 12 Juli 2011.
3. Children hospital; Hemolytic disease of the fetus/newborn (erythroblastosis fetalis); Diunduh dari <http://www.childrenshospital.org>; 1 Juli 2011.
4. Scribd; Penyakit hemolitik pada bayi baru lahir; Diunduh dari <http://www.scribd.com>; 12 Juli 2011.
5. Brecher ME; Technical manual program unit; 15th edition; Copyright © 2005 by the AABB; diunduh dari <http://emla-ethiopia.org>; 2 Agustus 2011.
6. Huestis DW; Hemolytic disease of the newborn; in Practical blood transfusion; Second edition; Little brown and company; 1973; 313-345.
7. Malloy DRN; Exchange transfusion in the newborn; in Rutman RC(eds); Transfusion therapy practical and procedures; Second edition; an Aspen publication; United States of America; 1985; 195-202.
8. Santavy J; Hemolytic disease in the newborn-history and Prevention in the world and czech republic; Biomed pap med fac univ palacky olomouc czech repu. 2010 June; diunduh dari <http://biomed.papers.upol.cz/pdfs/bio/2010/02/06.pdf>; 2 Juli 2011.

9. Wilkins RN; Hemolytic disease of the newborn and fetus; CLS 325/435 clinical immunohematology school of health related professions university of mississippi medical center; diunduh dari cls.umc.edu/COURSES/CLS325/Week%2016/ HDN1.ppt; 5 Juli 2011.
10. Ugrasena; Tinjauan pustaka penyakit haemolitik pada bayi baru lahir disebabkan sistem rhesus dan ABO; Laboratorium/ instalasi patologi klinik fk unair rsud dr soetomo surabaya; 9 Maret 1993.
11. Sukartini N; Klasifikasi, diagnosis dan pemeriksaan laboratorium pada anemia hemolitik; in Suryaatmadja M(eds); Pendidikan berkesinambungan patologi klinik 2004; Jakarta; Departemen patologi klinik fakultas kedokteran universitas indonesia; 2004; 1-11.
12. Renee; Antibody detection; School of health related professions university of mississippi medical center; diunduh dari cls.umc.edu, 13 juli 2011.
13. CLS Behring UK Ltd; Profilaksis prenatal dengan anti-d; Diunduh dari <http://www.cslbehring.com>; 11 Juli 2011.
14. National institute for health and clinical excellence; Routine antenatal anti-d prophylaxis for women who are rhesus d negative; Review of nice technology appraisal guideline 41; May 2011; Diunduh dari <http://www.nice.org.uk>, 10 Agustus 2011.
15. Nandya R; Hemolytic disease of the newborn; Journal of hematology and thromboembolic diseases; http://www.ijss-sn.com/uploads/2/0/1/5/20153321/original_article_13.pdf; 2015.
16. American academy of pediatrics; Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of

gestation; <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/114/1/297.full.pdf>; 2016.